

図3. SonoSite 180 Plus により経頭蓋的に取得した血流の2次元像およびドプラ波形

D. 考察

可搬型超音波診断装置によっても頭蓋内血流像を取得することは可能であったが、トップレベルの超音波診断装置と比較すると撮像感度が有為に劣っていた。

両者の撮像感度差の原因として、次の2つが考

えられる。

1) 可搬型超音波診断装置は小型化のため整相チャンネル数が少ないため。

日立 EUB-8500 の動作最大整相チャンネル数は128と推定されるのに対し、SonoSite 180 Plusのチャンネル数はその半分から3分の1であると推測される。電子フォーカスにおける整相チャンネル数は、送受信口径幅を使用する超音波の半波長で割った程度に選択するのが一般的である。経頭蓋撮像においては、頭蓋骨の音響窓幅が15mm程度と小さく、また、分解能よりも頭蓋骨の透過性を優先させるために2MHz程度の比較的低い超音波周波数がEUB-8500であっても、実際に使用されている整相チャンネル数は、最大チャンネル数の半分程度であると推定される。従って、経頭蓋撮像において実際に動作している整相チャンネル数についての両者の差は、高々1.5倍程度と推定され、頭蓋内血流の撮像能力における両者の差をもたらした主要因ではないものと推察される。

2) 可搬型超音波診断装置は経頭蓋撮像を目的には設計されていないため。

SonoSite 180 Plus が経頭蓋撮像を目的には設計されていないことは、プローブに最も大きく表れており、頭蓋骨のように小さな音響窓を通じても撮像可能なプローブとして用意されているのは、半径15mmのコンベクス・プローブC15のみである。コンベクス・プローブを頭蓋表面に押しあてると、その中央付近については、音響的に良好な接触が得られるが、周辺方向に離れるに従って、接触の状態が徐々に良好ではなくなってしまふ。この点が、プローブ面全体にわたって良好な接触の得られるセクタ・プローブとは大きく異なる。頭蓋骨を通過する際の超音波伝播特性から、セクタ・プローブをEUB-8500と組み合わせて用いた場合でも、その血流撮像に有効にはたらく視野範囲は、 $\pm 45^\circ$ の装置側視野の全体に比べ、やや狭まる傾向がみられることもあったが、コンベクス・プローブをSonoSite 180 Plusと組み合わせて用いた場合には、その傾向が顕著で、血流

撮像における有効視野範囲が、頭蓋骨表面に対して垂直な方向±30°程度にまで減少しているものと推定される。このため撮像可能な脳内血管が限定される結果となったことが、頭蓋内血流の撮像能力における両者の差をもたらした最大の要因であると推察される。

これらの推察が正しいとすると、例えば、可搬型の小型軽量超音波診断装置であっても、経頭蓋撮像に適したプローブを接続可能とし、必要なパラメタの最適化を行えば、トップレベルの超音波診断装置に近い経頭蓋撮像性能が得られるものと期待される。このような超音波診断装置を実現し、救急車等に搭載すれば、脳梗塞発症から血栓溶解療法開始までの時間を短縮することができ、患者が社会復帰できる割合を改善できると期待される。

E. まとめ

頭蓋内血流の撮像能力において現状トップレベルの超音波診断装置と、可搬型超音波診断装置とを用いて、経頭蓋的に脳内血流を撮像する実験を行った。両者の頭蓋内血流を撮像する能力には、明らかな差異がみられたが、それをもたらした最大の要因は、小型化の要請による動作整相チャンネル数であるよりはむしろ、プローブなどが経頭蓋撮像に最適化されていないことにあると推察された。従って、経頭蓋撮像に最適化した小型軽量超音波診断装置を開発して、これを救急車等に搭載することにより、脳梗塞発症から血栓溶解療法開始までの時間を短縮できる可能性が示唆された。

F. 知的財産権の出願・登録状況

- (ア) 特許取得：なし
- (イ) 実用新案登録：なし
- (ウ) その他：なし

厚生労働科学研究費補助金(身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業)
分担研究報告書
研究課題 脳血管障害診断治療統合化システムの開発

分担研究課題 「Real-time Virtual Sonography の経頭蓋超音波治療への
適応に関する研究」

分担研究者 佐々木 明 (株)日立メディコマーケティング製品戦略統括本部 副本部長

研究要旨

経頭蓋超音波血栓溶解療法の実現において、超音波の透過率が低く、頭蓋内診断の困難な患者に対しても患部（梗塞部位）に正確に治療用ビームを照射する必要がある。予め取得した CT や MRI などのボリュームデータ上で確認した梗塞部位を超音波画像と重ね合わせて表示させるシステムである Real-time Virtual Sonography(RVS)システムの経頭蓋超音波治療への適応へ向けた研究を行っている。体動にも追従可能な RVS システムである Brain Virtual Sonography システムを開発し、位置精度の確認を行った。

A. 研究目的

脳血栓溶解剤 tissue Plasminogen Activator による脳梗塞治療時に超音波を梗塞部位に照射すると溶解効果が増強されることが知られている。我々は超音波の周波数として、安全性と効果の高いと考えられる 500 kHz を使用する治療システムを開発している。梗塞部位に確実に治療用超音波の照射を行うことが重要であるが、特に高齢者では頭蓋内診断が難しい事例が多く、確実に治療用超音波を照射させることが困難である。

通常、脳梗塞発症後、病院に搬送され脳梗塞の疑いがあると CT や MRI による頭蓋内撮影により診断が下される。そこで、Real-time Virtual Sonography (以下、RVS) を利用することで頭蓋内の超音波診断画像 (US 画像) の取得が困難な患者に対しても超音波治療の行えるシステムについて検討を行った。RVS システムとは、診断時に得られる CT (および MRI) 撮影から得られるボリュームデータをリファレ

ンスとして超音波撮像を行う機能である。リファレンス画像となる CT などの画像は体軸に直交した断面である。また、超音波画像はプローブの位置に応じた任意の断面であるため、リファレンス画像と実際に目にしている超音波診断画像は断面が異なっている (図 1)。そのため、両者の情報の対応関係を把握する事は術者にとって負担である。そこで、この対応関係の把握を容易にするべく、診断で得られる CT などのボリュームデータ上に、超音波プローブ位置を演算してエコーの断面をリアルタイムで表示することとした。このような術者や患者に負担の少ない治療を行うための超音波診断補助システムである RVS 画像の例を図 2 に示す。図中左側の超音波診断画像と同一断面のリファレンス画像 (図中右側) が得られる。

しかし、RVS システムでは、位置センサがプローブに付随しているため治療中に患者が移動すると超音波画像とボリュームデータの位置整合演算に大きな誤差が生じる。本研究では適応

部位が頭部であり、患者の無意識な移動が予想されるため、位置センサを超音波プローブと体表上との 2 点に設置し、移動による誤差なく、ボリュームデータが追従するシステム(Brain Virtual Sonography)とした。頭部に設置した位置センサを基準点とし、超音波プローブの位置センサとの相対位置を監視することにより、移動によるボリュームデータと超音波画像との誤差を相殺するシステムである。

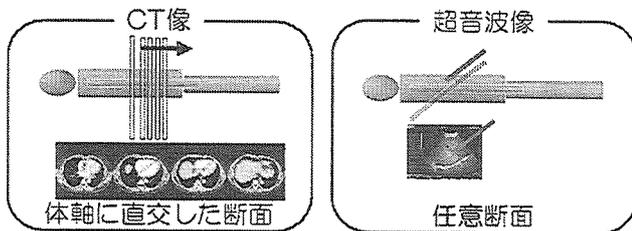


図 1 RVS システム説明

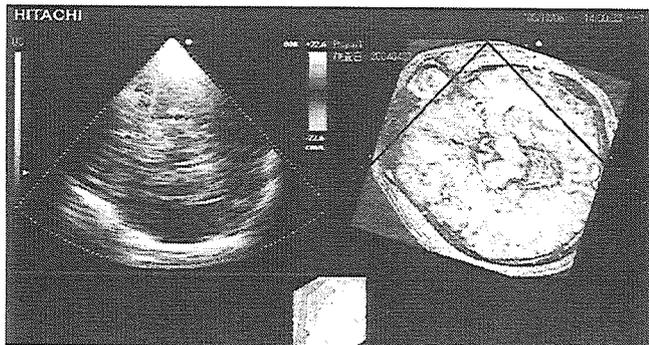


図 2 RVS 画像例

B. 研究方法

位置センサ

本研究では磁気式位置測定システムとして図 3 に示すような磁気式の位置センサ (miniBIRD™ model500; ASCENSION 製) を用いた。磁場発生器 (① : 100 mm × 100 mm × 100 mm) で磁場を発生し、位置センサ (③ : 5 mm × 10 mm × 10 mm) にて磁場の受信を行う。メインユニット②で、磁場発生器①と位置センサ③の位置関係の計算を行くことにより、磁場発生器①を中

心とした座標系内での、位置センサ③の位置 x, y, z 軸及び、角度 α, β, γ の 6 自由度で把握可能となる。位置センサ③を経頭蓋用超音波プローブ (日立メディコ製 : EUP-S50A プローブ) に取り付け、プローブ用位置センサとする。本研究ではプローブへの取り付けに専用の位置センサ固定具を開発した。図 4 に S50A 用位置センサ固定具の外観を、図 5 にその分解図を示す。

また、BVS システム時には、メインユニット②と、位置センサ③をもう 1 セットずつ使い、患者の頭部に装着して頭部の動きを感知するために用いた。頭部に装着する位置センサを頭部用位置センサとした。

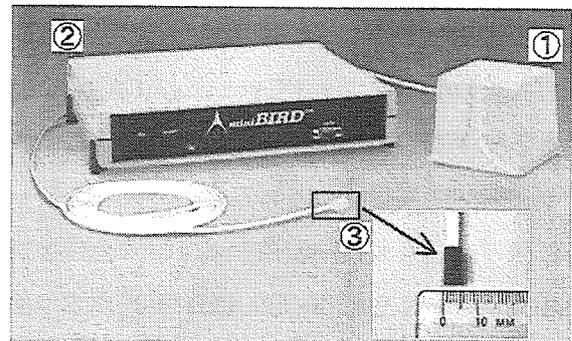


図 3 磁気式位置測定システム

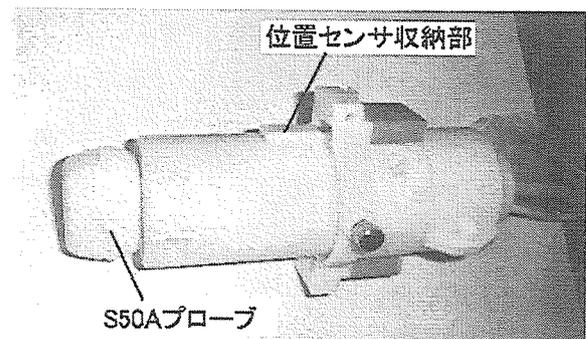


図 4 S50A プローブ用位置センサ固定具

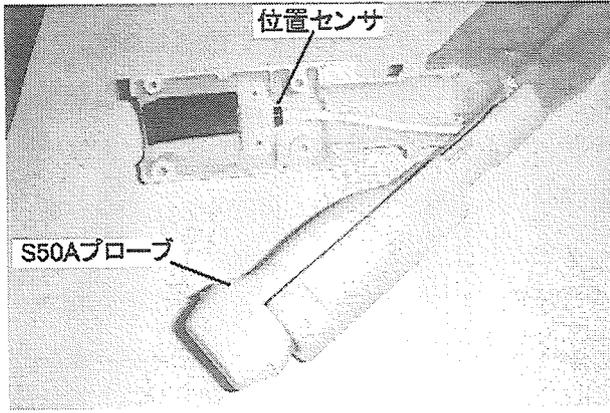


図5 S50A プローブ用位置センサ固定具分解図

RVS システムにおいては、プローブ用位置センサの位置とプローブ表面の位置が離れているため、そのままでは図2に示したようには超音波診断画像とリファレンス画像が一致しない。そこで、プローブ表面位置とリファレンス画像位置を対応すべくキャリブレーションを行った。

さらに、BVS システムでは、頭部の位置座標とプローブの位置座標を磁場発生器の位置座標上に反映させる必要がある。このため、頭部の座標のキャリブレーションを行う必要がある。頭部用位置センサを、CT (MRI) 画像上で確認可能な代表的な3点(両眼・耳空内など)を利用して随時キャリブレーションを行うこととした。

位置精度確認

RVS システム (1 センサ) の精度: 磁場発生器を固定し、位置センサを1つ用いて軸方向に200 mm 移動及び、軸を中心に90° 回転させたときの磁気的な位置の移動量を測定し、誤差を計算した(図6)。

BVS システム (2 センサ) の精度: 磁場発生器を固定し、プローブ用位置センサ、頭部用位置センサをそれぞれ移動させた際の磁気的な位

置の移動量を測定し、両者間の誤差を測定した(図7)。

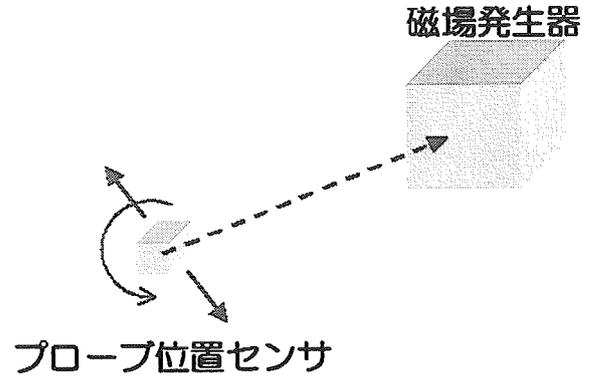


図6 1 センサによる位置精度測定実験

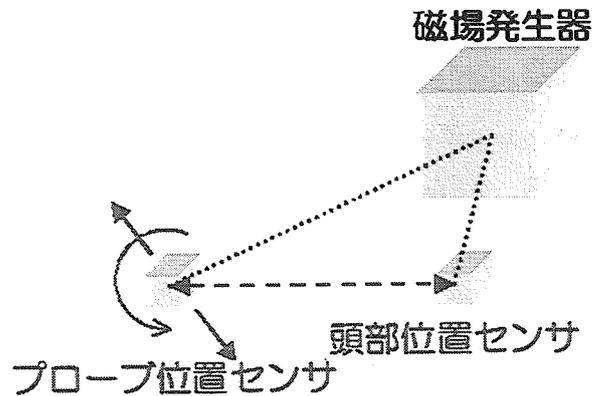


図7 2 センサによる位置精度測定実験

C. 研究結果

1 センサでは、センサの移動による磁気的な位置の誤差は0.5 mm 未満(標準偏差 SD=0.29 mm)を確認した。また、センサを90° 回転させた際の誤差は0.5° 未満(SD=0.25°)であった。

2 センサでは、センサの移動による磁気的な位置の誤差は 11 mm 未満 (標準偏差 SD=1.7 mm) を確認した。また、センサを 90° 回転させた際の誤差は 0.93° 未満 (SD=0.58°) となった。結果を表 1 に示す。

表 1 位置精度試験結果

	位置センサ1つ利用		位置センサ2つ利用	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差
直線移動 (センサを200mm移動)	199.3 mm	0.1 mm	211 mm	1.7 mm
角度回転 (センサを90° 回転)	89.6°	0.25°	0.93°	0.58°

D. 考察

RVS システムでは、位置センサはプローブに付属しているため、プローブの動きに追従し、リファレンス像(CT)と超音波画像とのマッチングは行えるが、ひとたび頭部が動いてしまうなどの体動があると、超音波画像とリファレンス画像との位置関係に大きな誤差を生じてしまう。この点を改良する必要があり、BVS システムを開発した。

BVS システムではセンサを最低2つ用いる。センサを増やすことで誤差が大きくなる結果となった。センサを複数用いる事で誤差が累積したものと思われる。市販のセンサを用いているため、センサ自身の誤差はこれ以上良くなる事はないと思われるが、使用する複数のセンサ間での誤差はアプリケーションの改良により減少することが見込まれる。

今後、リファレンスと超音波の両画像の初期段階での高精度な位置設定が必要となる。これについては今後検討する予定である。

E. 結論

位置精度の検証を行い、治療に適応するには十分な精度を持っていることが確認された。

2 つの位置センサの移動量の比較を行った結果、1 センサよりも誤差は大きくなったが、脳血栓溶解療法に治療用超音波を適応可能であることが示唆された。

超音波による経頭蓋的な診断が下せない脳梗塞患者に超音波治療を行うには、CT データを正確に読み、データ上の梗塞部位と実際の梗塞部位との位置合わせを行う。さらに、梗塞部位に正確に治療用ビームが到達するように超音波プローブをセットする必要がある。今回、BVS システムの位置精度の測定を、位置センサの実際の移動量と、磁場座標上の移動量との比較から誤差を算出した。また、2 つの位置センサを用いて測定することで、体動による動きを考慮に入れた測定誤差を算出した。このことにより、実際にプローブを患者頭部に当てながら仮想空間上で梗塞部位を確認し、患部に正確に治療用ビームを照射することが可能となる。

RVS システムは経頭蓋超音波治療へ適応することで、術者及び、患者の負担を軽減することが期待される。

また、US と CT の両画像の初期段階での高精度な位置設定が必要となる。これについては今後さらに検討を行う予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

荻原他 ; 「経頭蓋超音波脳血栓溶解治療に

における Brain Virtual Sonography の可能性」；第 25 回日本脳神経超音波学会 発表
予定 (2006/4/21：盛岡)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

磁気式位置センサを 2 つ用いて体動でも
使用可能な Dual-RVS 技術に関する特許 1
件取得予定

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究要旨

臨床応用に向けて開発してきた超音波脳血栓溶解装置は、経頭蓋脳血流診断に通常使用される 2MHz 付近の周波数超音波による高感度断層表示超音波血流モニタと、同じ経頭蓋開口部を共用する標的型低周波 500kHz 低出力超音波照射部とを協調動作させる仕組みで、原理的に安全性の高いシステムである。残されている課題の内、最大の高齢者の脆弱血管での安全性の確認については別報に譲るが、その他にも、開発装置による有効性／安全性の確認、骨が厚くなる高齢女性への適用率向上、その他、性能向上、使い勝手の向上等を試み、夫々試験により単独での動作を確認した。

A. 研究目的

昨年 10 月、発症から 3 時間以内の治療開始を条件に、脳血栓溶解療法への tPA¹の使用が承認され、いよいよ血栓溶解療法が脳梗塞治療に使用される条件が整った。我々は 4 年前から、この tPA 投与と並行して超音波を照射し、血栓溶解時間を格段に早めるシステムとして、経頭蓋超音波脳血栓溶解装置を開発してきた。急性脳卒中患者は、発症後直ぐに救急搬送手段により SCU²等の脳卒中患者救急受入病院に入院し、最初にバイタルデータを記録し、CT 又は MR を撮り出血／梗塞の判別を行う。

梗塞患者のうち、発症 3 時間以内の治療開始等、適応となる患者に、tPA による血栓溶解治療を開始する。本研究の対象はそれと同時に血栓溶解療法に最適な手順で超音波を照射することにより、溶解時間を短縮するシステムである。

本研究以前の開発で、in vitro 実験により血栓溶解促進効果を、また、細胞培養及び霊長類を含む大小動

物による in vivo 試験によりプロトコルの安全性を確認した。更に独 Heidelberg 大での 300 kHz 超音波照射の臨床試験における高率の出血事故の原因として、定在波により閾値が低下したことに起因するキャビテーションの可能性を、状況証拠を挙げて説明した。

本研究の対象とする超急性期脳梗塞患者に対する、tPA 併用超音波照射の手順として、図 1 の流れを想定している。

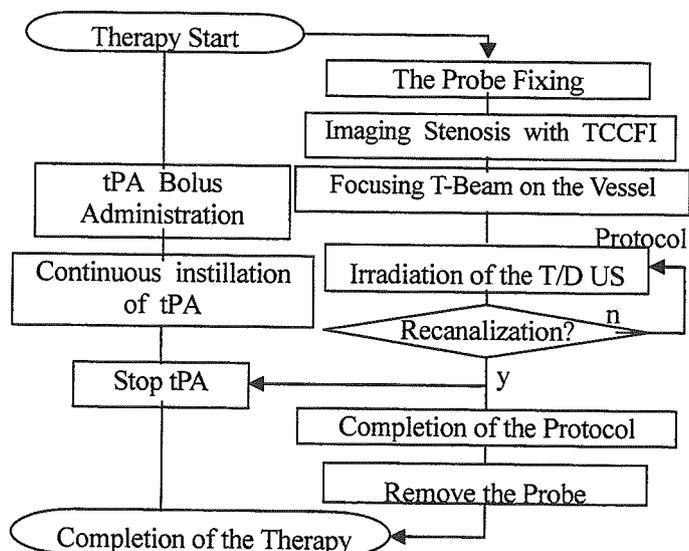


図 1 超急性期脳梗塞に対する tPA 併用超音波脳血栓溶解療法の流れ

¹ tissue Plasminogen Activator

² Stroke Care Unit

本研究開始時点で、臨床着手の条件として医側の研究者から、老齢動物の脆弱な血管に対する安全性の確認が挙げられていた。

本研究全体の目的は、(梗塞・出血両者を含む)脳血管障害の診断・解析・治療統合化システムの構築であるが、その内でも脳梗塞を対象とした血栓溶解超音波部に対しては、その有効性・安全性確認の臨床試験を行うことである。

本年度は、本プロトコルによる老齢小動物の脆弱血管への照射における安全性の確認(別報)、開発装置による有効性の確認、骨が厚くなる老齢女性への適用率向上のための BVS³開発、全年齢層での脳血流検出能向上による適用率向上を目指す T/D⁴複合プローブの性能向上、T/D 連携動作で治療制御を行う治療計画部の使い勝手の向上等を試み、夫々試験による単体の動作確認を目標とした。

B. 研究方法

BVS は、日立メディコが開発し、東北大学の岩崎講師らと穿刺治療の US⁵によるリアルタイムガイドとしての有用性を RSNA 他で発表し CUM LAUD 等受賞の RVS⁶を、無意識に頭を動かすことの多い脳卒中患者に適用すべく、頭部移動補償機構を開発し装備したものである。RVS は CT/MR のポリウムデータから US 断層面上のデータを抜き出し US 断層像フォーマットで表示する。そのために前期 CT/MR 撮像時に、患部の 3D ポリウムデータを DICOM 形式で保存しておく。

保存したポリウムデータを本システムの治療計画部に転送、超音波 T/D 複合プローブに取付けた磁気センサでプローブの位置を識別し超音波断層像の断面を割り出し、ポリウムデータの相等断面を表示する。US のリアルタイム性の利点に対し、撮像領域の限定とい

う弱点を CT/MR の既取得データのリファレンスとしての活用による克服することができる。

本研究ではこのデータを梗塞血流の見え難い患者に対して活用することにより、その梗塞部位支配血管に向けて治療(T)ビームをターゲティングして照射する。RVS の適用にあたり、現行 B(断層)像のみであった RVS の表示データを血流(CFM/CFA⁷)像に拡張する点と、無意識に行動してしまう患者の頭部移動時に RVS 像が移動し、極端な場合は画面から外に飛び出してしまふ点の改善手法とを開発する必要があった。

前者に対しては、従来TV複合信号のみ取り込んでいたものをRGB全て取り込み処理するよう拡張することで対応可能と、一般的には考えられよう。しかし医療現場での使用に耐えるにはリアルタイム性が重要で、処理部である治療計画部を、その処理速度として実用に耐えられる応答を確保できる構成とすることが可能なことを、確認する必要がある。

一方後者に対しては、移動する患者の体(この場合は頭部)に対して、ターゲティングのための断層面に相対的に追従することが必要十分条件である。RVSにおいて、超音波診断プローブに磁気センサを固定し、断層面の情報(位置及び傾き角)を抽出しその基準点を上記ポリウムデータの相等点と対応・合致させるレジストレーションという手順を経て、当該ポリウムデータからUS断層面に対応するCT/MR断層情報を抽出・表示している。そこで本研究では、リファレンスの磁気センサを用意し、それが頭部の動きに追従するように構成することで、基準点が常に生体の同一点に追従するようにし、これをBVSと呼ぶこととした。頭部に参照センサを固定すると、レジストレーション時の基準点が頭部の動きに追従し、移動する頭部の中に相対座標を構築したことに相当するので、BVSではCT/MRの座標とUSの断層面の座標とを合致させることが出来る。

BVSを医療現場に持ち込むために必要な、プローブ頭部固定具、及び、昇降自在治療台も、夫々、BVS対応に

³ Brain Virtual Sonography

⁴ Therapy and Diagnostics

⁵ Ultrasound

⁶ Real-time Virtual Sonography

⁷ Color Flow Mapping / Color Flow Angiography

改良した。

その他の装置の改良としては、血流モニタ感度の向上を計画した。

血流描出能の向上として、CFM/CFA演算アルゴリズムを改良し、セクタ2-4 MHz診断用のアレイを従来より低周波数側にピークを持たせるように改良した。経頭蓋での減衰の小さい帯域の成分を増加させることにより血流検出感度を向上し、その際に背面から発生するTビームの放射効率が影響を受けないことを、パワー測定により確認する。

開発装置による、骨が厚くなる高齢女性への適用率向上のためのBVS 開発に関しては、「Real-time Virtual Sonographyの経頭蓋超音波治療への適応に関する研究」、有効性の確認、全年齢層での脳血流検出能向上による適用率向上を目指すT/D 複合プローブの性能向上に関し、および、T/D連携動作で治療制御を行う治療計画部の使い勝手の向上に関しては主に長時間モニタ用のプローブ固定方式に関し「治療用超音波照射技術の有効性に関する研究」を参照されたい。

C. 研究結果

1. システム構成

装置の構成を図2に示す。

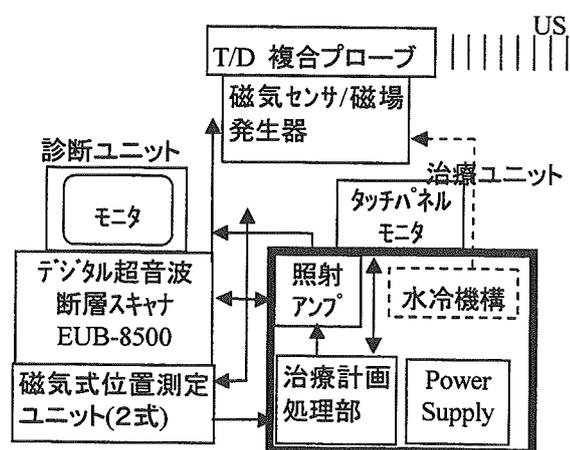


図2 装置構成ブロック図

本研究で改良する前の装置に比べ、2個の磁気センサ(プローブに装着される磁気センサと頭部の座標を検出する磁気センサ)、センサ近傍に配置される磁場発生器、及び、磁気式位置測定ユニット(2式)から成る磁気式位置測定システムが加わり、構成上はより複雑になるので、図3のT/D 2ユニット構成の状態を極力崩さないようにまとめ、操作上問題の出ないようにした。



図3 装置の外観(改良前)

2. BVS

磁場発生器①、磁気式位置測定ユニット②、及び、磁気センサ③から成る RVS を構成する、磁気式位置測定システムの外観を図4に示す。

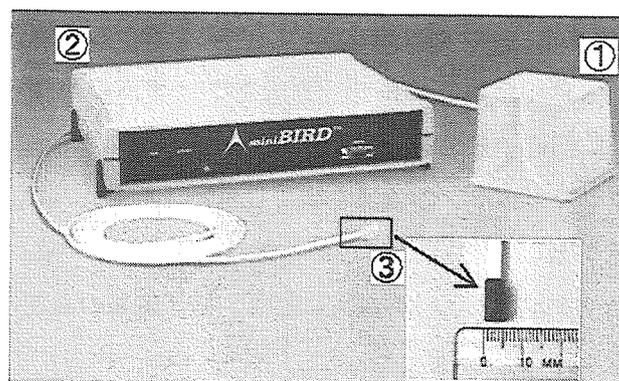


図4 磁気式位置測定システム

磁場発生器1台、位置測定ユニット及び磁気センサ各2個により BVS を構成した。ここに2台の位置測定ユニットは連携動作するように接続される。詳細は別報、「Real-time Virtual Sonography の経頭蓋超音波治療への適応に関する研究」を参照されたい。

3. 頭部固定具

BVS の磁場を乱さないよう頭部固定具には極力非磁性体を使用した。

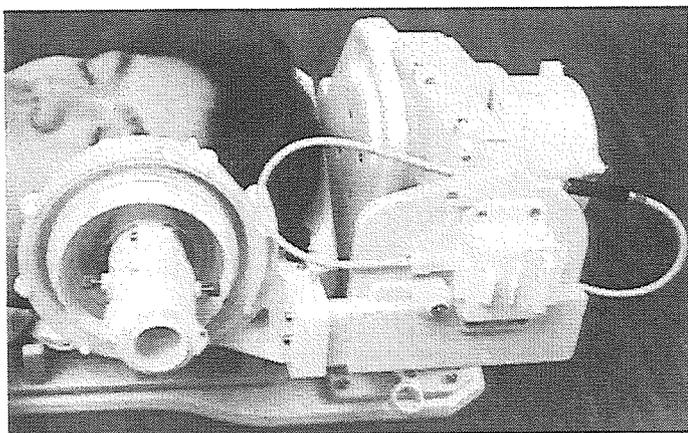


図5 頭部固定具プローブ全景側面

全景を図5及び6に示す。プローブ装着部は、T/D 両ビームの走査断面の方向を設定する重要な部分である。プローブは図6のように嵌められる。プローブ先端を中心として立体角の各方向20度迄傾けて設定可能な設計が実現した。円盤状の角度設定機構が頭径の約半分と大きめであるが、ボランティア試験の結果、MCA 血流の検出方向に固定可能であった。

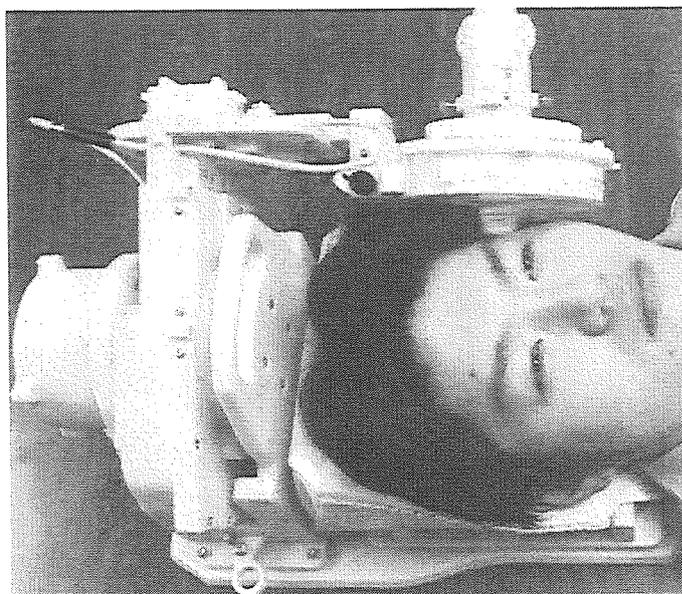


図6 頭部固定具プローブ全景上面

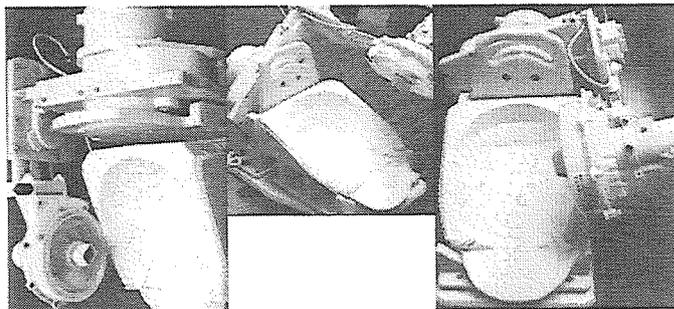


図7 反対側へのプローブ設定

図7のように反対側への設定はアーム全体を反転させる構造とした。CT/MR で梗塞側が判明した時点でセットし患者を待つ体勢を想定している。

4. 非磁性治療台

同様に BVS の磁場を乱さないよう、昇降自在の治療台についても頭部から 50cm 以内に大きな磁性体が配置されないよう天板部分を非磁性体で構成した。単体の外観を図 8 に示す。

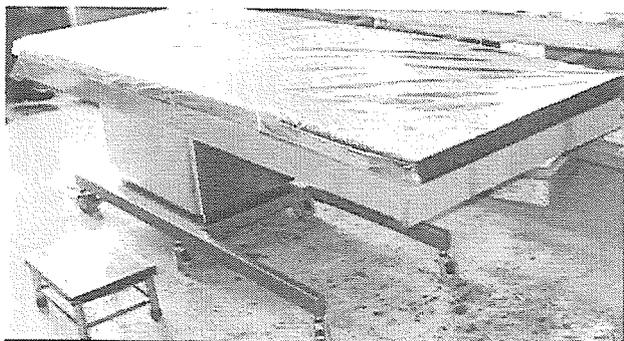


図 8 非磁性治療台外観

同図で手前側が頭部側である。昇降部分とキャスタ部は磁性体であるが、50cm 以上離れた配置とすることができる。

5. 開発装置による有効性の確認

プロトコル自体の有効性は主任研究者の多年にわたる研究の中で確認されてきており、昨年度には新鮮血で作成した血栓に対し、極微弱な強度 ($0.05\text{W}/\text{cm}^2$) においても、開発装置による照射が有効であるという結果の Preliminary なデータを報告している。

今回、動物の保存血と新鮮血双方について有効性試験を行った結果について比較した。詳細については、別報、「治療用超音波照射技術の有効性に関する研究」を参照されたい。

6. T/D 複合プローブの性能向上

治療／診断複合プローブは、血栓溶解用 0.5 MHz の T ビームと、血流モニタ用 2 MHz の D ビームとを交互に送(受)信するもので、本研究のプロトコルをなす基幹的機能を実現している。長期的課題とし

ては、T ビームアレイの前面に D ビームアレイが配置されることにより放射効率に限界があり、所要照射強度に対し入力を大きくして補償する為、プローブの発生する熱を放散する必要がある点、及び、日進月歩の血流検出感度向上に対応し、D ビームアレイの改良が必要な点である。今回、後者に対応した改良を行い、更に改良変更された D ビームアレイにより T ビーム放射効率に対する影響を調査した。その結果、MCA を初めとする血流の探索の容易さが向上し、放射効率にはほとんど差がないことが解った。本稿についても詳細は別報、「治療用超音波照射技術の有効性に関する研究」を参照されたい。

7. 治療計画部

治療計画部は中央処理装置を備えた制御部にソフトウェアとして形成され、プロトコルを T/D 連携動作のシーケンスとして設定する機能を果たす。治療関係の操作者に対する GUI となるので、実用上重要な部分である。本研究では BVS に対応し、BVS 断層画像上で治療計画を設定できるように GUI アプリケーションプログラムを開発した。

本アプリケーションは PC での動作を考慮しており、キーボード・マウスの使用を前提として GUI を作成している。本研究でシステムに採用するタッチパネル式のモニタに対応し、本アプリケーションに対し、次の使用を満たす改良を行う。

D. 考察

精度の確保できる組み込みシステムとしての総合評価は今後の課題であるが、BVS 他、要素毎の精度確認が出来ている。使用方法によって精度を確保できる見通しで、今後そのノウハウを積み上げれば臨床使用できるシステムとすることが期待できる。T/D 複合プローブにおける D ビーム感度向上の効果の他、BVS と併せて頭部固定具の設定が臨床操作の流れを阻害せずに使用できるかの確認試験、更に、GUI のプログラムとして治療計画・T/D 連携制御をスムーズに行えることも総合評価の中で確認が必要である。これらは T ビームを照射せずとも、D ビームのみの連続モニタシステムとして動作確認が可能であり、今後そのためのシステムを構築して、装置の機能を確認して行くべきと考えられる。

有効性については有意な効果が確認されている。

E. 結論

- (1) 患者が無意識に頭を動かした時に、CT/MR のボリュームデータに追従する超音波断層の位置センシング手法である BVS を開発した。
- (2) T/D 複合プローブにおける D ビーム感度を、最新の製品セクタプローブと同等迄、向上した。
- (3) 今後更なる改善を積み上げ、MCA 等血流の連続モニタから組合せ装置としての動作確認を行う。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

[I] 論文発表：本開発の構想・内容及び結果につき、論文を執筆中である。その他、関連技術に関する次の解説論文を執筆した。

1. 窪田純、古幡博，経頭蓋超音波による脳血栓溶解技術 (解説), Medical Technology Vol.34-5 (2006/5 月予定)

[II] 学会発表：本研究の構想、内容、及び試験結果につき以下の発表を行った。

1. 窪田純、荻原誠、他 7 名，経頭蓋超音波脳血栓溶解装置の開発 1 - システムの開発 -，超音波医学 32(Sup.) p.S268 (2005)
2. Jun Kubota, Makoto Ogihara, et al., "Real-time monitoring transcranial sub-megahertz ultrasound thrombolysis with phased array scanner", IEEE 2005 Ultrasonics Symposium Proceedings, IEEE (2006)
3. Kubota J, Ogihara M, et al, "Transcranial Sub-Megahertz Ultrasound Thrombolysis System with TCCFI", Neurosonology Vol.18(Sup.) (2005)

H. 知的財産権の出願・登録状況

発明者 窪田他 2 名で、名称「超音波装置」を 1 件出願済み。(未登録)

平成17年度厚生労働科学研究費補助金(身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業)

分担研究報告書

研究課題 脳血管障害診断治療統合化システムの開発

分担研究課題 「治療用超音波照射技術の有効性に関する研究」

分担研究者 荻原 誠 (株)日立メディコ技術研究所 企画員

研究要旨

ヒト組織プラスミノゲン活性化因子(t-PA)は脳血栓症を治療するための血栓溶解剤として日本においても承認された。超急性期において、t-PA 静注投与と併用して経頭蓋的に超音波照射し、脳血栓の早期溶解・急速再開通を行うシステムとして、治療・診断複合型(T/D)経頭蓋超音波血栓溶解システムを開発している。本プロトコルでは、最長 60 分間の超音波照射を考えている。システムを確立するため、①治療・診断を同一面から出力させる複合プローブの改良。②効果確認 in vitro 実験。③治療時における長時間超音波照射を可能とする頭部固定具の改良。以上の3点について研究を行った。

開発している複合プローブの特徴は、生体への機械的および熱的な影響を最小にすることにある。T ビーム周波数は、超音波による機械的作用を表す指標である MI 値(キャビテーション閾値は MI=1)、熱的作用を表す TI 値を考慮した。照射強度 0.72 W/cm^2 の条件で超音波診断装置での最大強度より低い $MI \leq 0.25$ かつ $TI \leq 2$ となる 500 kHz を選択した。また、 2 MHz の TCD や TCCFI を再開通モニタに使用した。今回、画像診断能力の向上及び、治療用ビーム照射効率の向上を目的に、新たに第2次複合プローブを試作した。

次に、このシステムの有効性を確認するため2種類の実験を行った。ヒト新鮮血を用いた再開通試験、および、ウマ保存血を用いた溶解率試験それぞれの in vitro による試験を行った。その結果、再開通率は US+群(92.3%)、US-群(64.1%)。減少率は US+群(25.4%)。US-群(15.1%)となった。

さらに、治療時には複合プローブを側頭部の音響窓部分に当て、頭蓋内の患部に超音波を最大 60 分間照射し続ける必要がある。そこで、ヒト側頭部の狭い音響窓から治療用超音波を安定して照射するための頭部プローブ固定具を開発している。術者の使用感の向上を目指し、短時間に梗塞部血管をターゲティングし装着を行い、60 分間保持し続けられる頭部固定具とするべく改良を行った。

A. 研究目的

血栓溶解剤 tPA (tissue Plasminogen Activator: 組織プラスミノゲンアクチベータ)は脳梗塞治療のための血栓溶解剤として欧米で既に承認され一般的に使用されており、本邦でも平成17年10月11日に認可された。また、血栓溶解剤と、超音波照射を併用する

ことで溶解効果が高まるという結果が報告¹⁻⁸⁾されていることから、急性脳梗塞に対する新たな治療技術である経頭蓋超音波併用脳血栓溶解装置 (Trans-Cranial Targeting Low Frequency Ultrasound Thrombolysis: 以下、TCT-LoFUT システム) の開発を行っている。周波数が低い方が再開通時間が短くなること

が知られている⁴⁾。そこで、治療用ビーム(Tビーム)と診断用ビーム(Dビーム)で異なった周波数の超音波を使用した。つまり、治療には500 kHz、0.72 W/cm²未満の超音波を、診断用には2 MHz、0.72 W/cm²未満の超音波を使用する。

TCT-LoFUT システムを用いた超音波による脳血栓溶解療法では、治療用超音波による頭蓋内組織の温度上昇を抑えるため、及び、梗塞した血管の再開通状態を観察するため、治療・診断の両ビームは図1に示すように、交互に照射するインターミッテント方式とし、500 kHz の治療用ビームを120 秒間照射の後、2 MHz の診断を30 秒間行うことを4 回繰返し、その後5 分間診断する。これを1 サイクルとして、4 サイクル計60 分を治療時間として定めている。

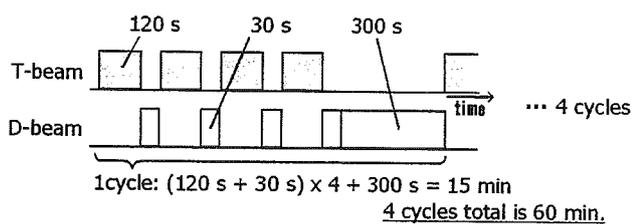


図1 TCT-LoFUT システムによる治療用超音波照射 プロトコル

頭蓋の側頭骨こめかみ部分には音響窓といわれる、5cm×3cm 程度の楕円形をした骨の薄い部分がある。この部位は頭蓋骨の他の部位に比べ超音波の透過率が高いため、超音波診断においては主にこの音響窓部分に超音波プローブを押し当て診断用超音波の照射を行うこととなる。本システムによる経頭蓋超音波脳血栓溶解療法においても同様に音響窓から治療・診断用超音波の照射を行う。

低周波による超音波治療と交互して診断を行うために、治療・診断の両超音波照射を1つのプローブにて実現した。第1次複合プローブではDビーム用振動子により診断画像が得られること、また、Tビーム用振動子からは設計値である500 kHz 及びその周辺の周波数出力されることを確認している。

しかし、第1次複合プローブではDビーム用振動子の送受波感度が-62 dB と、製品の振動子に比べ20 dB 低く、Dビームによる診断能力が低い結果となった。感度の悪い原因として振動子のインピーダンスが高く整合度が低いことが挙げられる。また、Tビーム用振動子についても振動子のインピーダンスが高いことから電気音響変換効率が低く、多くの発熱を引き起こす結果となった。

この問題を、プローブの基本的な構造を変えずに解決するため、Dビーム用振動子には製品と同じ構造の振動子を用いることでインピーダンスを低下させ、整合度を向上させることで診断能の感度・S/N の向上を図った。また、Tビーム用振動子として、誘電率・等価電圧定数の高い素材を使用した。3.4 kΩと高過ぎるインピーダンスを低減し、D側同様、整合度の向上により超音波への変換効率を上げることとした。さらに、送波効率の向上を目指しTビームの伝播路での損失を低減し、プローブからの放射効率を上げるための最適値について検討を行い、Tビーム用振動子とDビーム用振動子の間に配置されている分離層の厚みを検討した。新たにT/D複合プローブ(以下、第2次複合プローブ)の試作を行った。

さらに、有効性の確認を行うため、2種類の in vitro 実験を行い、TCT-ToFUT システム

の効果確認を行った。一つはヒト新鮮血を用い作成した血栓による模擬狭窄部の再開通率と再開通時間、もう一つはウマ保存血を用いた血栓の減少率である。t-PA 投与下で超音波照射の有無により溶解効率を測定した。

また、臨床応用するに当たってはその間、同一の血栓部位に治療用超音波を照射し続け、さらに血流の持続モニタを続けることで、安全で確実な治療システムを構築する必要がある。

B. 研究方法

T/D 複合プローブの改良

第1次複合プローブにおいてはDビームによる診断能力が低い原因に素子のインピーダンスの問題が挙げられる。この問題を、プローブの基本的な構造を変えずに解決するため、D用振動子には製品で使用している振動子を用いることで診断能の向上を試みた。

そこで今回は、D用振動子には製品版セクタプローブに用いている振動子を用いることで送受波感度の向上を狙い、診断能の向上を図った。

プローブのインピーダンスカーブを第1次、第2次それぞれ測定した結果を図2に示す。グラフは縦軸のインピーダンスを対数表示している。振動子構造を改良することにより、2 MHzでのインピーダンスが単層の第1次複合プローブと比較して940 Ωから60 Ωへ低下し、カーブが製品版のセクタプローブと同様の形状となった。また、f特性も改善している。

さらに、Dビームの送受波感度を測定し、第1次複合プローブとの測定感度の比較を行った。結果を図3に示す。測定された送受波

感度は第1次複合プローブでは-63 dB程度であったが、第2次複合プローブでは-44 dBと20 dB向上した。本試作の第2次複合プローブが製品と同程度の送受波感度を持つことが示された。

次に、試作プローブの診断能を健常人の脳内MCA（中大脳動脈）の血流測定を行った。製品プローブと第2次複合プローブを、ゲインを一定にして比較した結果を図4(a), (b)に示す。第2次試作プローブではシールド処理を行っていないためB画面中央に電氣的なノイズが走っているが、それ以外の部分では両者のプローブを比較してドプラ感度、カラー感度共にほとんど差がない画像が得られている。また、ドプラ波形も両者で観測されている（ドプラ波形上のノイズも電気ノイズの影響）。

この結果から、本開発による第2次複合プローブが製品版のプローブと同等の画像診断能を有すると言える。

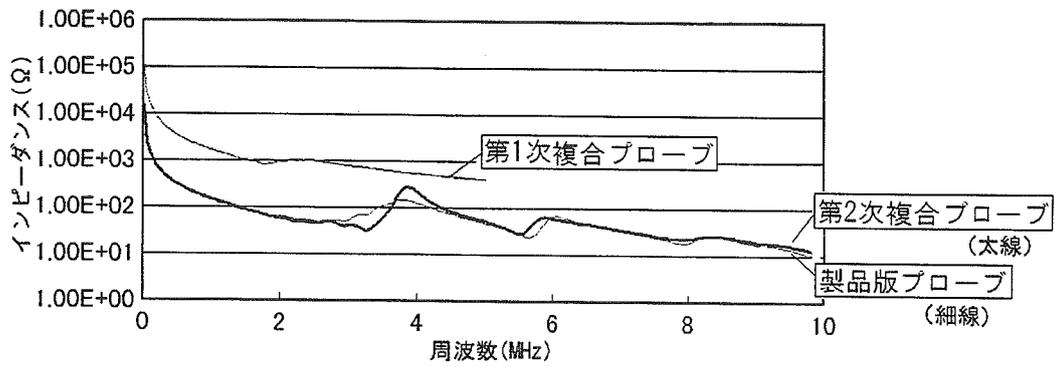


図2 D用振動子のインピーダンス特性比較

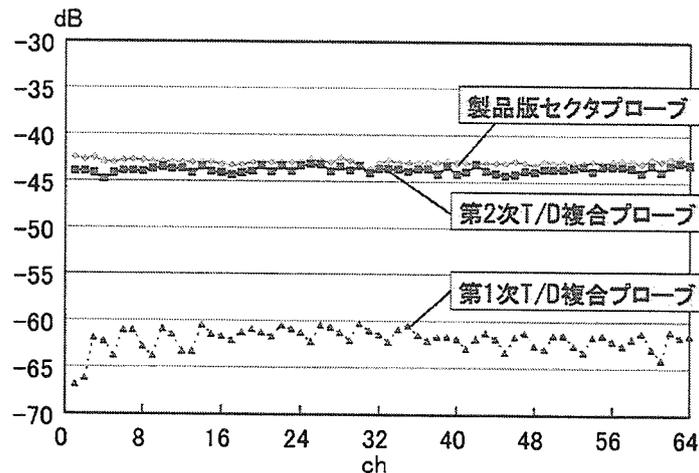
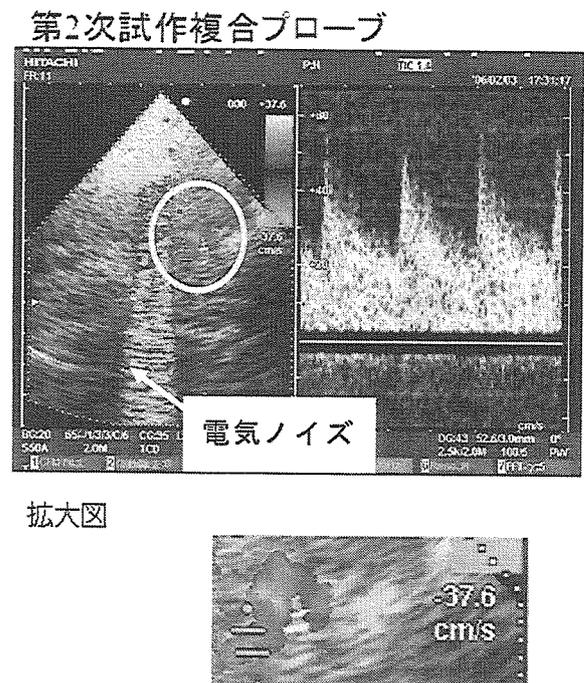
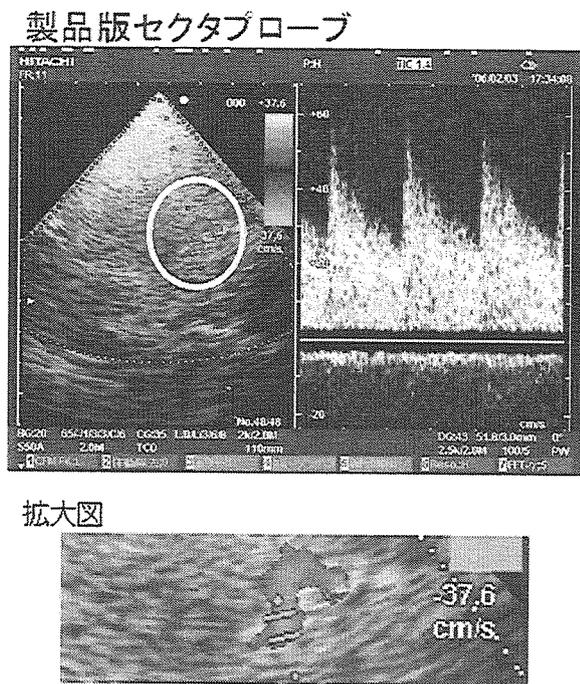


図3 試作プローブと製品版プローブの各チャンネルでの送受波感度比較



(a) 製品プローブ診断画像

(b) 第2次 T/D 複合型プローブ診断画像

図4 T/D 複合プローブと製品プローブとの画像診断能比較

治療用振動子には、前回の T/D 複合プローブと同形状で素材の異なる振動子を用いた。図 5 に第 1 次複合プローブ及び第 2 次複合プローブそれぞれの T 用振動子のインピーダンスカーブを示す。グラフは縦軸のインピーダンスを対数表示している。振動子の素子材質の変更により、500 kHz でのインピーダンスは 3.4 kΩ から 2.9 kΩ へ低下した。また、T ビームの送受波効率について第 1 次と第 2 次の複合プローブでの入力電圧と出力超音波強度との関係の比較を行った結果を図 6 に示す。素子材質の変更に伴うインピーダンスの低下、分離層の薄層化により超音波パワーへの変換効率が上昇し、電圧利用効率が向上した。このときの入力電力から超音波出力への変換効率は 1.1% から 4.3% と上昇した。また、測定結果が印加電圧の 2 乗に比例するカーブにほぼ一致する結果となり、所期の動作をしていることがわかる。

次に、図 7 に治療用超音波強度を TAP メータにより測定した結果を示す。TAP (Total Acoustic Power: トータル音響パワー) メータは超音波の音場分布に関わらず、照射された音響パワーの総量の測定を行う。治療用ビーム照射開始から実際に臨床で用いる際に想定される治療プロトコル (図 1) の治療開始から 1500 秒 (2 サイクル終了時) までの時間経過とパワー測定したものとなる。第 1 次複合プローブでは時間経過と共に出力が低下している (TAP 測定値 0.36 W は超音波強度 $I_{SPTA}=0.72 \text{ W/cm}^2$ に相当)。このときの振動子の温度上昇の様子を図 8 に示す。超音波強度 $I_{SPTA}=0.72 \text{ W/cm}^2$ の出力にてプローブ表面の温度変化を測定した結果である。この際、プローブが

発熱し、温度上昇が見込まれていることから、今回はプローブのヘッド部の周囲に内径 1.8 mm のチューブを 4 回巻き付け、氷水で冷やした水をローラーポンプを用いて循環させる水冷機構を用いた。第 1 次試作プローブにおいてはプローブの放射面の表面で最大 63°C の温度上昇を示した。温度の上昇と共に TAP 測定値が低下していることから、振動子の温度上昇による出力効率の低下の影響を受けて超音波出力の低下を招いていると考えられる。第 2 次複合プローブでは $I_{SPTA}=0.72 \text{ W/cm}^2$ を得る TAP 測定値 0.36 W よりも高い 0.48 W ($I_{SPTA}=0.96 \text{ W/cm}^2$) としても超音波出力の低下は見られなかった。第 2 次試作においては水冷機構を搭載すれば超音波強度 $I_{SPTA}=0.72 \text{ W/cm}^2$ にて最大 33°C までの温度に抑えることが可能であった。分離層の薄型化により超音波パワーへの変換効率が上昇し、振動子の発熱が 50% 程度に抑制されている。

治療用に出力される T ビームのビーム形状を測定するため、第 2 次複合プローブの T 用ビームの周波数を 500 kHz、焦点距離を 24 mm に設定し、焦点位置でのビームパターンをハイドロホンにて測定した。振動子形状より割り出した理論値、及び、実測値を比較した結果を図 9 に示す。グラフは焦点での音響パワーを実測値・理論値それぞれ 1 で規格化した際の長軸・短軸方向の音場分布を示している。

半値幅は理論値では短軸×長軸は 7.5 mm×4.5 mm に対し、実測値は短軸×長軸は 7.0 mm×4.7 mm となり、理論値と一致した分布を持つ。

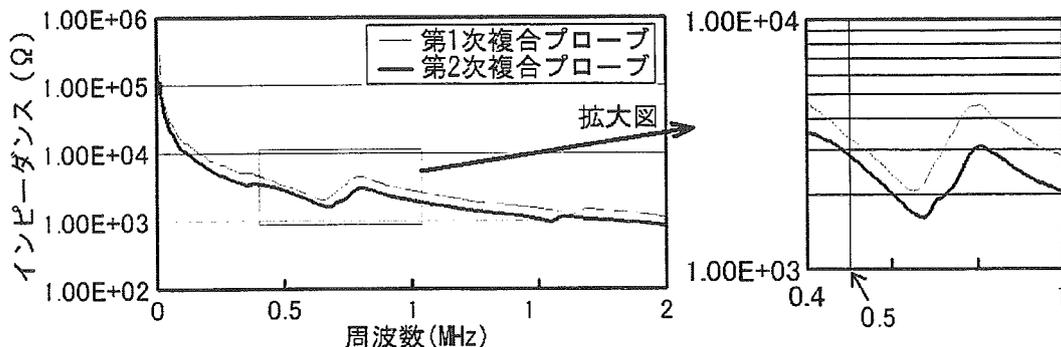


図 5 T 用振動子のインピーダンス特性比較

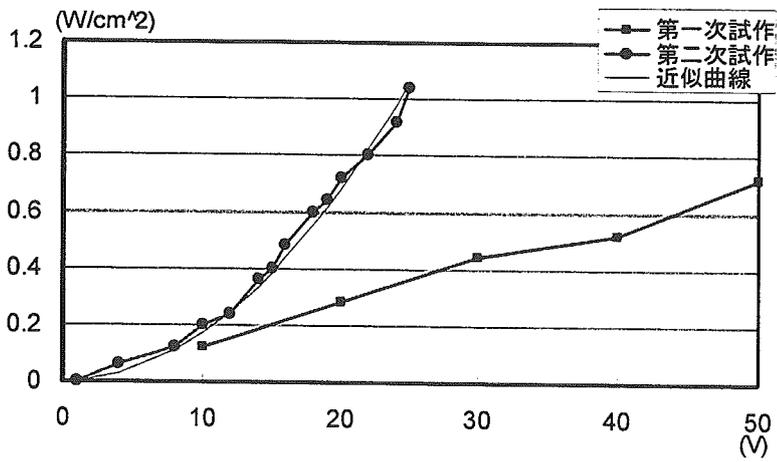


図6 入力電圧と出力超音波パワーとの関係

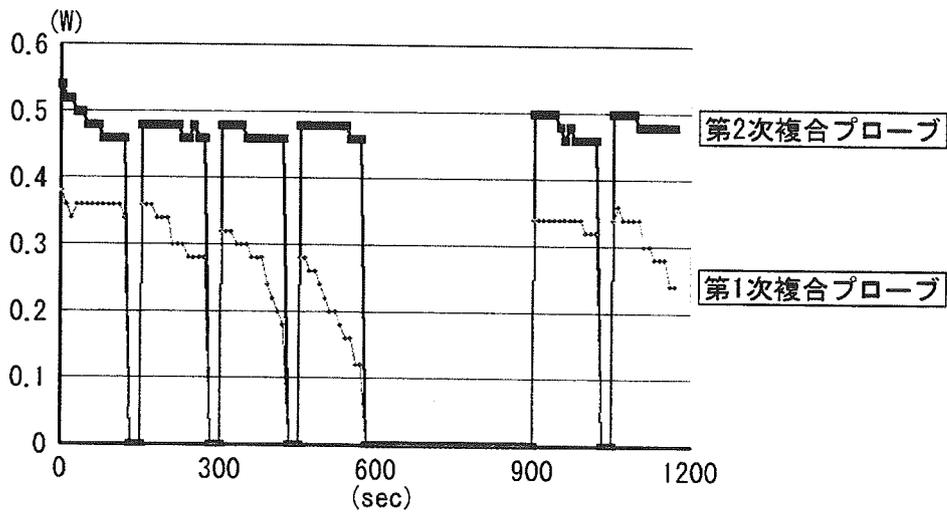


図7 TAP測定値の時間的变化

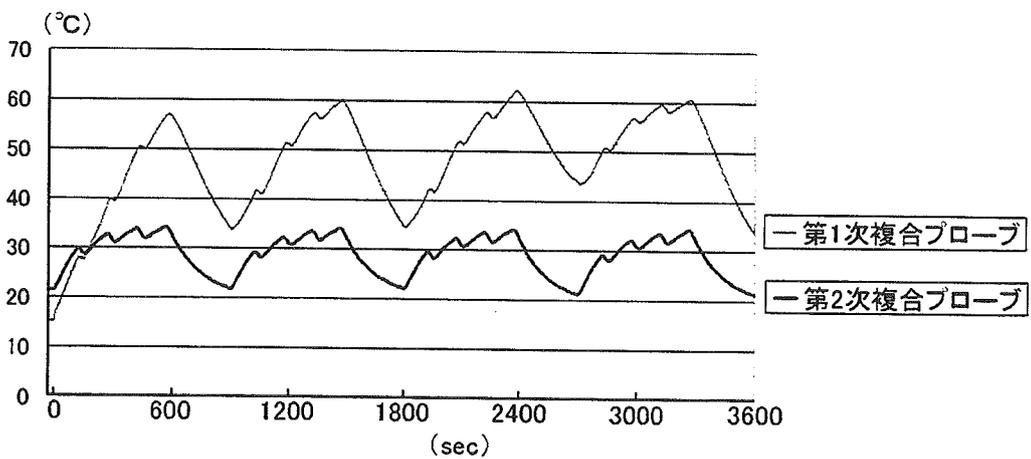


図8 振動子裏面温度測定値の時間的变化比較